



ТКАЧ С.М.

Національний медичний університет ім. А.А. Богомольца, г. Київ

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Резюме. Статья посвящена лечению одного из наиболее распространенных патологических состояний в гастроэнтерологии — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Основное внимание уделено применению ингибиторов протонной помпы, а также их комбинации с прокинетики.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагит, ингибитор протонной помпы, прокинетики.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — наиболее распространенное хроническое гастроэнтерологическое заболевание, характеризующееся высоким уровнем рецидивирования и существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов, во многих случаях требующее применения кислотоснижающих препаратов в течение всей жизни. Затрагивая в развитых странах не менее 20–25 % всей взрослой популяции, ГЭРБ имеет ярко выраженную тенденцию к увеличению роста заболеваемости (ежегодный прирост — около 5 %), что связывают с удлинением продолжительности жизни, пандемией ожирения и сахарного диабета, широким применением препаратов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер (НПС) и замедляющих опорожнение желудка. К сожалению, поскольку кислотоснижающая терапия в большинстве случаев оказывает лишь временный симптоматический эффект, не воздействуя на основные факторы этиологии и патогенеза ГЭРБ, проблема повышения эффективности ее лечения по-прежнему остается актуальной.

На сегодняшний день наиболее эффективным симптоматическим методом лечения ГЭРБ является подавление выработки или связывание кислоты по принципу «чем сильнее, тем лучше». С этой целью применяются так называемые антисекреторные (кислотоснижающие) средства, среди которых выделяют антациды, H_2 -гистаминоблокаторы (H_2 -ГБ) и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Ингибиторы протонной помпы, являющиеся наиболее сильными кислотоснижающими агентами, вошли в клиническую практику более 20 лет назад и на сегодняшний день являются одними из наиболее применяющихся медикаментов в клинике внутренней медицины. В настоящее время ИПП стоят на одном из первых мест среди 5 наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Их постоянно или периодически применяют приблизительно 5 % населения развитых стран, а годовой объем их продаж превышает 10 миллиардов долларов США.

Согласно последнему консенсусу по диагностике и ведению больных ГЭРБ, разработанному Американским колледжем гастроэнтерологии с учетом данных доказательной медицины, в качестве лечебного метода выбора для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита рекомендуется 8-недельный курс применения ИПП. При этом в консенсусе отмечается, что существенных различий в эффективности различных ИПП при ГЭРБ нет, то есть по своему конечному эффекту в сопоставимых дозах омепразол так же эффективен, как и более совершенные ИПП — пантопразол, рабепразол и эзомепразол. Традиционные ИПП с замедленным высвобождением для максимального контроля за

© Ткач С.М., 2014

© «Гастроэнтерология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

интрагастральным рН должны приниматься строго за 30–60 минут до еды, в то время как новые ИПП с немедленным высвобождением можно более гибко дозировать в зависимости от времени приема пищи. Лечение ИПП должно начинаться с однократного приема препарата утром до завтрака. У пациентов с частичным ответом на однократный прием стандартных доз ИПП можно менять время приема, назначать двойные дозы ИПП, особенно у пациентов с ночными симптомами и расстройством сна, или применять другой ИПП, менее зависящий от полиморфизма печеночного изофермента *CYP2C19*. Пациенты, не отвечающие или недостаточно отвечающие на прием двойных доз ИПП, должны быть дообследованы как пациенты с рефрактерной ГЭРБ.

Хотя все ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол) являются высокоэффективными агентами для лечения ГЭРБ и рассматриваются как общепризнанный золотой стандарт кислотоснижающей терапии, многие пациенты не дают адекватного терапевтического ответа на применение их стандартных доз. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП адекватный контроль симптоматики не достигается, а приблизительно половина пациентов продолжает испытывать изжогу и после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. По последним данным, адекватный симптоматический эффект на стандартные дозы ИПП отмечают в среднем только около 40 % больных с ГЭРБ (около 37 % больных с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и около 55 % больных с рефлюкс-эзофагитами). У 5–23 % больных с эрозивным эзофагитом в течение 8 недель приема стандартных доз ИПП заживления эрозий не происходит, а у 5–45 % больных симптомы полностью не разрешаются. Несмотря на то, что большинство ИПП назначается 1 раз в сутки, многие пациенты продолжают испытывать изжогу и самостоятельно употребляют эти препараты два раза в день или дополняют прописанные им ИПП другими препаратами, чаще всего H_2 -ГБ и антацидами. Подсчитано, что в среднем 1 из 4 пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ при помощи ИПП. Таким образом, к сожалению, первичное (инициальное) лечение стандартными дозами ИПП во многих случаях оказывается недостаточно эффективным. Кроме того, даже после хорошего начального терапевтического ответа на прием ИПП у 10–45 % пациентов с эрозивным эзофагитом в течение 52 недель возникают рецидивы, несмотря на постоянное поддерживающее лечение стандартными дозами ИПП. Таким образом, несмотря на выраженную кислотоснижающую активность и клиническую эффективность, в настоящее время ИПП не рассматриваются как средства этиопатогенетической терапии ГЭРБ, а их применение зачастую требует дополнительной коррекции и оптимизации.

Для того, чтобы быть уверенным, что эти случаи можно в последующем классифицировать как

рефрактерную ГЭРБ, надо быть уверенным в том, что пациент соблюдает назначенную программу лечения и правильно принимает ИПП (за 30–60 минут до еды). Около 70 % семейных врачей и около 20 % гастроэнтерологов назначают ИПП на ночь или считают, что их прием строго в зависимости от приема пищи не является важным, что является ошибочным мнением. Результаты исследования, проведенного в США, показали, что только 27 % пациентов с ГЭРБ правильно принимают свои ИПП (например, за 60 минут до любого приема пищи) и только 9,7 % принимают препараты оптимально (за 30 минут до первого дневного приема пищи).

Как уже отмечалось выше, при недостаточном эффекте рекомендуется увеличивать дозу ИПП в 2 раза (перед завтраком и перед обедом), на что отвечают около 25 % пациентов. Больных, которые при таком режиме приема ИПП не отмечают улучшения, можно включать в категорию «рефрактерная ГЭРБ», которая является предметом специального обсуждения. По данным некоторых авторов (Фасс Р., 2013), на долю рефрактерной ГЭРБ в настоящее время приходится до 40 % всех случаев.

Таким образом, первым шагом ведения больных с рефрактерной ГЭРБ должна быть оптимизация ИПП-терапии. Всем больным с рефрактерной ГЭРБ обязательно должна быть проведена эзогастроуденоскопия (ЭГДС) для исключения других причин изжоги и диспептических симптомов (рис. 1).

Пациенты с *экстраэзофагеальными симптомами ГЭРБ*, не отвечающие на ИПП-терапию, должны быть тщательно дообследованы соответствующими специалистами, такими как лор-врач, пульмонолог, аллерголог. Пациенты с рефрактерной ГЭРБ и негативными данными ЭГДС (при типичной симптоматике) либо дообследованные другими специалистами (при экстраэзофагеальных симптомах) должны пройти амбулаторный пищеводный рН-мониторинг. Рефлюкс-мониторинг вне приема ИПП может проводиться любым методом (рН- или импеданс-рН-мониторинг). Тестирование на фоне приема ИПП для исключения некислотных рефлюксов может проводиться только путем импеданс-рН-мониторинга. Пациенты с негативными данными импеданс-рН-мониторинга редко имеют ГЭРБ, и ИПП-терапия у них должна быть прекращена. Чаще всего такие пациенты имеют другой диагноз (обычно — функциональная изжога), и должен быть рассмотрен вопрос о применении у них других препаратов. У рефрактерных пациентов с объективно подтвержденным рефлюксом как причиной симптомов должны рассматриваться другие дополнительные методы лечения, такие как хирургия, применение прокинетиков или ингибиторов спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера.

Если при ЭГДС, несмотря на прием двойных доз ИПП, диагностируется рефлюкс-эзофагит, то должны быть рассмотрены такие возможные причины недостаточного эффекта ИПП, как наличие

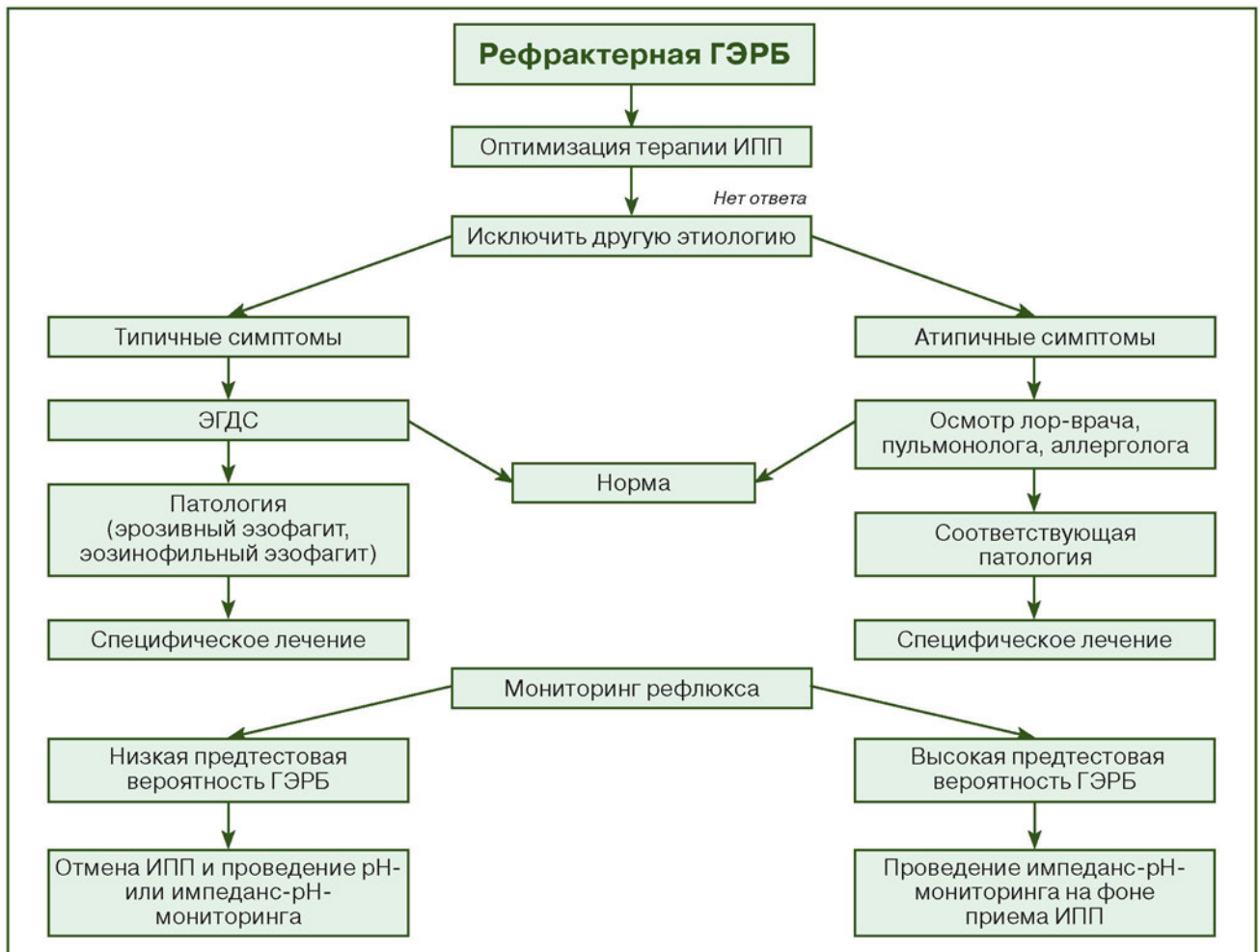


Рисунок 1. Алгоритм ведения больных с рефрактерной ГЭРБ

лекарственного или эозинофильного эзофагита, некоторых кожных заболеваний, патологической гиперсекреции, генотипических особенностей реакции на ИПП.

Лекарственные препараты могут приводить к развитию эзофагита и в молодом, и в пожилом возрасте. У молодых пациентов симптомы являются острыми и часто ассоциируются с одинофагией, болью в груди и дисфагией. У пожилых пациентов жалобы чаще имеют хронический характер и могут осложняться расстройствами двигательной активности пищевода или его стриктурами. Наиболее часто к лекарственному поражению пищевода приводит прием доксицилина и тетрациклина (особенно у молодых), алендроната, напроксена, калия хлорида, аскорбиновой кислоты, хинидина, сульфата железа. В одном большом исследовании примерно одна треть всех случаев была вызвана приемом аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов. У большинства пациентов улучшение наступает в течение 1 недели после отмены этих лекарств на фоне лечения ИПП.

Пациенты с *эозинофильным эзофагитом (ЭЭ)* — все чаще встречающимся диагнозом — обычно молодые мужчины с дисфагией и наличием пищевой

непереносимости. Диагноз предполагается на основании эндоскопических данных — обнаружения множественных колец, продольных или точечных белых экссудатов. Для диагностики ЭЭ и его разграничения с ГЭРБ предложен новый минимально инвазивный пищеводный тест с применением специального нейлонового шнура, который при проглатывании абсорбирует на себе внутрипросветные биомаркеры эозинофильного воспаления — эозинофильный нейротоксин, эозинофильный катионный протеин и главный основной протеин (Furuta N., 2012). Исследование, проведенное А. Schoepfer и соавт. (2013), показало, что применение больными с ЭЭ топических стероидов ассоциируется с полной редукцией симптоматики и выраженным снижением гистологической и эндоскопической активности, хотя существенно не влияет на эозинофилию периферической крови и частоту рецидивов, возникающих у 90 % больных. Чаще всего применяются ингаляторы с флутиказоном или будесонидом в течение 6 недель, причем спрей (после 2–4 нажатий) не ингалируется, а проглатывается, после чего пациент в течение 30 минут не должен принимать пищу. По данным группы исследователей (Nirmala Gonsalves и соавт.), элиминационная диета с исклю-

чением 4 продуктов (молоко, соя, пшеница, яйца) была эффективной у подавляющего числа взрослых и детей с ЭЭ: симптоматический эффект отмечался у 81 % больных, а гистопатологическое улучшение или излечение — у 78 % больных.

Поражение пищевода может отмечаться при целом ряде *кожных заболеваний*. Наиболее частыми причинами, вызывающими рефрактерный пищеводный синдром, являются буллезный эпидермолиз, вульгарная пузырчатка, пемфигоид и плоский лишай. Они обычно рассматриваются как редкие аутоиммунные заболевания. При эндоскопии обычно определяются диффузная эритема, слоистость поверхностной слизистой, которая легко отделяется от подслизистой, белесоватые узелки и бляшки, проксимальные стриктуры. Некоторым пациентам в связи с этим для ликвидации стриктур требуется повторное бужирование. Может быть также эффективным инъекционное эндоскопическое введение стероидов в область поражения.

Патологическая кислотная гиперсекреция может ухудшать результаты лечения ИПП, хотя в общем не характерна для ГЭРБ. Пациенты с синдромом Золлингера — Эллисона имеют эндоскопически видимый эзофагит только в 35–40 % случаев, иногда — с трудно поддающимися лечению стриктурами.

Генотипические особенности метаболизма ИПП изоферментами печеночного цитохрома P450 могут иметь место и снижать эффективность их кислото-снижающего эффекта. В частности, концентрация в плазме и кислотоснижающий эффект омепразола и лансопризола зависят от *CYP2C19*-генотипа. Так называемые быстрые метаболизаторы (90–94 % европейской популяции) демонстрируют более слабые эффекты ИПП на кислотность и заживление эзофагитов, чем средние и медленные метаболизаторы. Одним из путей преодоления генетического полиморфизма является либо увеличение дозы ИПП (в 2–4 раза), либо применение ИПП, имеющих более низкую аффинность к печеночной цитохром-P450-ферментной системе и не влияющих на ее активность, в частности изомеров ИПП.

В тех случаях, когда у пациентов на двойных дозах ИПП сохраняется клиника, но при ЭГДС эрозивные изменения в пищеводе отсутствуют, результаты лечения и исходы болезни существенно хуже. У таких пациентов патологические показатели рН-мониторинга, свидетельствующие о сохранении кислотного рефлюкса, отмечаются не более чем в 10 % случаев, и у них должны быть рассмотрены и исключены такие возможные причины неудачного лечения, как наличие ночных кислотных прорывов (НКП), пищеводных дисмоторных расстройств (в первую очередь ахалазии кардии), некислотных или слабокислых рефлюксов, гастропареза и сопутствующей функциональной диспепсии.

Продолжающаяся ночная секреция кислоты, несмотря на прием двойных доз ИПП, встречается достаточно часто — у 60–80 % пациентов. Этот

естественный феномен является потенциально опасным для прорыва гастроэзофагеального рефлюкса по ночам, когда пищевод защищает себя меньше всего. Исследования на здоровых волонтерах показали, что НКП уменьшается при дополнительном назначении к двойным дозам ИПП на ночь H_2 -гистаминоблокаторов. Даже если таким пациентам не проводится рН-мониторинг, интермиттирующий прием H_2 -гистаминоблокаторов на ночь, когда пациент испытывает рефлюксогенные стимулы (обильный прием жирной пищи или прием алкоголя вечером и на ночь), может быть оптимальным методом минимизации возможности развития лекарственной резистентности.

Еще одна причина недостаточной эффективности ИПП — *дисмоторные нарушения пищевода*, такие как ахалазия кардии с минимальным расширением пищевода или диффузный пищеводный спазм. При малейшем подозрении таким пациентам следует проводить пищеводную манометрию, которая легко выявляет подобные нарушения.

Недостаточный ответ на прием двойных доз ИПП может отмечаться при наличии *некислотных рефлюксов*. Наиболее часто некислотные рефлюксы представлены съеденной пищей и менее часто — дуоденальным содержимым, то есть дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР). Несколько исследований у больных ГЭРБ, получавших двойные дозы ИПП, показали, что 20–40 % из них имеют некислотный рефлюкс, часто содержащий желчь, который может быть ответственен за симптоматику. Развитие новых технологий, таких как импеданс-рН-мониторинг, сделало возможным измерение некислотного рефлюкса в амбулаторных условиях. В таких случаях одним из путей повышения эффективности лечения может быть дополнительное применение прокинетиков. Роль антирефлюксной хирургии у таких пациентов изучена еще недостаточно, исключая те случаи, когда есть явные симптомы регургитации.

Еще одна частая причина недостаточного эффекта ИПП — наличие *сопутствующей функциональной диспепсии*, в частности такого ее подвида, как *постпрандиальный дистресс-синдром* (по старой классификации — дисмоторная диспепсия), проявляющийся эпигастральной болью, ранним насыщением, постпрандиальным вздутием, тошнотой/рвотой. У таких больных имеется замедленное опорожнение желудка, которое приводит к появлению этих симптомов и/или ухудшает течение ГЭРБ. В таких случаях для определения скорости опорожнения желудка желательнее проведение специальных функциональных желудочных тестов (сцинтиграфия, ^{13}C -октановый дыхательный тест). Наилучшим путем повышения эффективности лечения ГЭРБ в таких случаях, так же как и при наличии ДГЭР, является дополнительное применение прокинетиков — препаратов, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов меняют пропульсивную активность желудочно-кишечно-

го тракта и ускоряют транзит пищевого болюса по нему. Наиболее широко применяются метоклопрамид и домперидон, меньше — итоприд и мосаприд, значительно реже — эритромицин, прукалоприд, антагонисты 5-HT₃-рецепторов, антагонисты опиатных рецепторов и рецепторов холецистокинина.

В основе механизма действия эффективного и наиболее известного прокинетики — метоклопрамида лежит блокада D₂-дофаминовых рецепторов. К сожалению, его широкое применение ограничено побочными эффектами, в частности нередким развитием мышечной слабости и нарушением концентрации внимания, а при использовании в больших дозах — опасностью развития дистонии и экстрапирамидных расстройств, особенно у детей. Поэтому в настоящее время в клинической практике чаще применяют домперидон — селективный антагонист допамина, блокирующий DA₂-рецепторы в центральной и периферической нервной системе. В отличие от метоклопрамида он почти не проникает через гематоэнцефалический барьер и не дает, таким образом, нежелательных центральных побочных проявлений. Фармакодинамическое действие домперидона связано с его блокирующим влиянием на периферические дофаминовые рецепторы в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Домперидон повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает сократительную способность желудка и ускоряет его опорожнение, улучшает координированность сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, предупреждает возникновение дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса, усиливает моторику кишечника и сокращает время кишечного транзита. Хотя домперидон является одним из основных препаратов для лечения функциональной диспепсии, он с успехом может применяться и для лечения больных с ГЭРБ, пациентов с гастропарезом, возникшим на фоне сахарного диабета, системной склеродермии, а также после операций на желудке. Домперидон обычно назначают по 10 мг 3–4 раза в день за 20 минут до еды. Побочные проявления при его применении (обычно головная боль, общая слабость) встречаются редко, а экстрапирамидные нарушения и эндокринные эффекты — лишь в единичных случаях, что позволяет применять его достаточно длительно (28–48 дней). Домперидон не обладает седативным эффектом и может назначаться детям.

При рефрактерной ГЭРБ и ее сочетании с *функциональной диспепсией и замедленным опорожнением желудка* эффективно применение комбинированной терапии ИПП с прокинетики (метоклопрамид, домперидон, итоприд). В этом отношении очень удобен прием готовых комбинированных препаратов, таких как *Омес® Д* или *Омес® ДСР*, содержащих и ИПП, и прокинетику. *Омес® Д* — низкодозовая комбинация омепразола и домперидона, безопасная даже для лечения пожилых пациентов. Одна капсула *Омес® Д* содержит 10 мг домперидона и

10 мг омепразола, в связи с чем прием этого препарата (обычно 3 раза в сутки) оказывает двойной эффект — угнетение желудочной секреции (за счет омепразола) и улучшение моторики (за счет домперидона): повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и ускорение опорожнения желудка. Еще более удобен *Омес® ДСР (капсулы с модифицированным высвобождением)*, содержащий 30 мг домперидона (в виде пеллет пролонгированного действия) и 20 мг омепразола (кишечнорастворимые пеллеты). *Омес® ДСР* тоже оказывает двойной эффект — угнетение желудочной секреции и улучшение моторики, кроме того, ввиду пролонгированного действия *Омес® ДСР* применяется 1 раз в сутки. Длительность курсового лечения препаратом *Омес® ДСР* зависит от клинического ответа и обычно составляет 4 недели (при необходимости — до 8 недель).

Нередко при рефрактерной ГЭРБ дополнительный эффект получают от применения агонистов В-рецепторов гамма-аминобутировой кислоты, таких как баклофен, на 40–60 % снижающий преходящую релаксацию нижнего пищеводного сфинктера, на 43 % — число рефлюксных эпизодов, повышающий базальное давление НПС и ускоряющий опорожнение желудка. Баклофен рекомендуется для применения у тех пациентов, у которых при импеданс-рН-мониторинге зафиксирован слабокислый или щелочной рефлюкс или ДГЭР, а также у пациентов с такими симптомами, как регургитация и ощущение кислого или горького привкуса во рту. Применяется по 20 мг 3 раза в день. К сожалению, при применении баклофена могут возникать различные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, такие как беспокойство, головокружение, сонливость, слабость и тремор. В настоящее время проходят клинические испытания новые поколения агонистов В-рецепторов гамма-аминобутировой кислоты, лишённые этих недостатков, и их терапевтический эффект при ГЭРБ не уступает ИПП.

Еще одной привлекательной тактикой у пациентов с неэффективностью ИПП является добавление модуляторов висцеральной боли. Это связано с тем, что многие пациенты, у которых терапия ИПП не была эффективной, имеют функциональную изжогу. Модуляторы боли, такие как трициклические антидепрессанты, тразодон и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, оказались высокоэффективными у пациентов с загрудинной болью некардиального генеза, преимущественно эзофагеальной природы. Эти висцеральные анальгетики используются в низких дозах как непсихотропные препараты для снятия эзофагеальной боли. Пока недостаточно исследований, которые бы показывали их ценность у пациентов с неэффективным лечением ИПП, но они, возможно, в ближайшем будущем станут терапевтической альтернативой, пока не начнут применяться новые пищеводно-специфичные модуляторы боли. Назначение модуляторов боли вместе с ИПП пациен-

там, которые только частично реагируют на прием ИПП, или назначение одних модуляторов боли тем, у кого не было эффекта от ИПП, являются различными стратегиями, которые могут применяться у пациентов с неэффективным лечением ИПП.

Значение дополнительного приема препаратов, связывающих желчные кислоты, таких как холестирамин, у пациентов с неэффективным лечением ИПП все еще исследуется. Точно так же непонятно значение дополнительного применения в клинике сукральфата вместе с ИПП. Все еще обсуждается, следует ли их применять у пациентов с ГЭРБ.

Хирургическое лечение рассматривается как одна из терапевтических стратегий для длительного лечения ГЭРБ, однако оно обычно не рекомендуется пациентам, не отвечающим на ИПП. Считается, что хирургическое лечение ГЭРБ у тщательно отобранных пациентов так же эффективно, как и медикаментозное, если оно проводится опытным хирургом. У всех пациентов с ГЭРБ, у которых планируется хирургическое лечение, перед операцией необходимо провести амбулаторный пищеводный рН-мониторинг, а также манометрию пищевода для исключения ахалазии или склеродермии. У больных с ожирением и ГЭРБ, нуждающихся в операции, также рекомендуется бариатрическая операция (обычно — желудочное шунтирование).

Согласно последнему американскому консенсусу по ГЭРБ, применение эндоскопического лечения или трансоральной инцизионной фундопликации как альтернатива медикаментозному или традиционному хирургическому лечению в настоящее время рекомендовано быть не может. В то же время FDA утвердила два новых лапароскопических метода лечения ГЭРБ — установку магнитного кольца (система LINX) в области НПС при его несостоятельности и электрическую стимуляцию НПС с помощью специальной системы EndoStim. Проспективное мультицентровое исследование (Philip O. Katz с соавт.) показало, что лапароскопическая установка магнитного устройства (LINX Reflux Management System, Torax Medical) в область НПС приводила к исчезновению эзофагеальных и экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ у 88 % больных в течение первого года, 88 и 90 % больных в течение второго и третьего года, а также к выраженному улучшению качества жизни и прекращению приема ИПП у 84 % больных. Такой побочный эффект, как дисфагия, наблюдался только у 13 % больных, а эндоскопическая дилатация потребовалась только у 3,5 % больных. Завершившиеся в США в декабре 2012 года исследования системы электрической стимуляции НПС EndoStim показали, что установка такой системы позволила добиться значительно улучшения со стороны рефлюксной симптоматики у 77 % больных, вплоть до отмены ИПП, которое сохранялось в течение 1 года и более.

Таким образом, в заключение еще раз напомним, что ГЭРБ — это очень распространенная и серьезная

патология, чреватая при отсутствии адекватного лечения частыми рецидивами и осложнениями. На фоне адекватной антисекреторной терапии ИПП у большинства больных отмечается заживление поражений пищевода и наступает клиническая ремиссия ГЭРБ. Пациенты с рефрактерной ГЭРБ определяются как больные, не отвечающие на двойные дозы ИПП в течение 4–8 недель. Такие пациенты в первую очередь должны подвергаться верхней эндоскопии для установления наличия и степени выраженности эзофагита, исключения пептических язв или рака пищевода.

Рефрактерные эзофагиты могут возникать вследствие приема лекарств, поражения пищевода при кожных заболеваниях или синдроме эозинофильного эзофагита. Значительно реже они возникают вследствие патологического гиперсекреторного синдрома (Золлингера — Эллисона) или генотипических особенностей в метаболизме ИПП. Рефрактерный рефлюксный синдром при отсутствии эзофагита является более проблематичным и требует дальнейших исследований, включая импеданс-рН-мониторинг для выявления некислотного рефлюкса, пищеводную манометрию и функциональные желудочные тесты для определения скорости опорожнения желудка.

Одним из путей преодоления рефрактерности и повышения эффективности лечения ГЭРБ является комбинированное применение ИПП и прокинетики, в частности таких комбинированных препаратов, как Омез® Д и Омез® ДСР. Исходя из результатов доказательных исследований, можно надеяться, что комбинированное применение ИПП и прокинетики войдет в широкую клиническую практику в случаях рефрактерной ГЭРБ как лечение, имеющее преимущества по эффективности, безопасности и терапевтическим возможностям перед уже известными видами терапии.

Список литературы

1. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса // *Клин. фармакол. и тер.* — 2003. — Т. 12, № 1. — С. 32-37.
2. Минушкин О.Н., Лоцинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // <http://medi.ru/doc/272104.htm>
3. Abid S., Mumtar K., Jafri W. et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes // *Endoscopy.* — 2005. — 37. — 470-4.
4. Adachi K., Katsube T., Kawamura A. et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — 14 (10). — 1259-1266.
5. Amarapurkar D.N., Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia // *J. Ind. Med. Assoc.* — 2004. — 102, № 12. — 735-737.
6. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management // *Genval Workshop Report.* — 1999. — 44 Suppl. 2. — 1-16.

7. Ellison E.N., Wilson S.D. The Zollinger-Ellison syndrome: Appraisal and evaluation of 260 registered cases // *Ann. Surg.* — 1964. — Vol. 160, № 3. — P. 512-553.
8. Fachler W., Ouss T., Valzi M., Richter J. Long-term effect of H₂-RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough // *Gastroenterology.* — 2002. — 122. — 625-32.
9. Fox V., Nurko S., Furuta G. Eosinophilic esophagitis: it's not just kids stuff // *G.J. Endoscopy.* — 2002. — 56. — 260-70.
10. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // *New Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 23, № 354. — P. 832-840.
11. Horai Y., Kimura M., Furuie H. Et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — 15. — 805-812.
12. Inoue K., Sanada Y., Fijimura J., Mihara O. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis // *Clin. Med.* — 1999. — Vol. 15. — P. 1803-1808.
13. Johnsson F., Weywadt L., Solhaug J.H. et al. One week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1998. — 33. — 15-20.
14. Kahrilas P. Diagnosis of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — 98. — 15-23.
15. Kamath S., Vinod K., Verghese J., Bhatia Sh. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAMA.* — 2003. — Vol. 2, № 8. — P. 95-98.
16. Katagiri F., Shiga T., Inoue S. et al. Effects of itopride hydrochloride on plasma gut-regulatory peptide and stress-related hormone levels in healthy human subjects // *Pharmacology.* — 2006. — Vol. 77, № 3. — P. 115-21.
17. Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S. et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with moderate GERD: A pilot study // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, № 27. — P. 4210-4214.
18. Laine L., Bombardier C., Hawkey C.J. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis // *Gastroenterology.* — 2002. — 123. — 1006-12.
19. Mahmood Z., McNamara D. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe // *The Burden of Gastrointestinal Disease in Europe, UEGF.* — 2004. — P. 31-36.
20. Richter J. The refractory GERD patient // *World Gastroenterol. News.* — 2007. — Vol. 12. — 11-13.
21. Mushiroda T., Douya R., Takahara E. et al. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate // *Drug Metabol. Dispos.* — 2000. — № 28. — P. 1231-1237.
22. Schenk B.E., Kuipers E.J., Klinkenberg-Knol E.C. et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastro-esophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — 92. — 1997-2000.
23. Sawant P., Das H.S., Desai N. et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 52. — P. 626-628.
24. Stedman C.A.M., Barclay M.L. Review article: comparison of pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — 14. — 963-978.
25. Talley N.J., Tack J., Ptak T. et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials // *Gut.* — 2008. — № 57. — P. 740-746.
26. Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F. et al. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo // *JPET.* — 2003. — Vol. 2, № 306. — P. 787-793.
27. Van Pinxteren B., Numans M.E., Bonis P.A., Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004 Oct. 18 (4). — CD002095.
28. Vela M., Camacho L., Srinivasan H. et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole // *Gastroenterology.* — 2001. — 120. — 1599-1606.
29. Wise J., Murray J. Esophageal manifestations of dermatologic diseases // *Current Gastroenterol. Report.* — 2002. — 4. — 205-12.

Получено 27.05.14 ■

Статья подготовлена при содействии компании «Др. Редди'с»

Ткач С.М.
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, м. Київ

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Резюме. Стаття присвячена лікуванню одного з найбільш поширених патологічних станів у гастроентерології — гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Основна увага приділена застосуванню інгібіторів протонної помпи, а також їх комбінації з прокінетиками.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, езофагіт, інгібітор протонної помпи, прокінетик.

Tkach S.M.
National Medical University named after A.A. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine

CURRENT OPTIONS FOR IMPROVEMENT OF TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Summary. The article is dedicated to the treatment of one of the most common pathologies in gastroenterology — gastroesophageal reflux disease. The use of proton pump inhibitors and their combination with prokinetics is being dwelt.

Key words: gastroesophageal reflux disease, esophagitis, proton pump inhibitor, prokinetic.